

(C) WPI/Derwent

AN - 2000-443089 [39]
AP - CN19990109860 19990721
CPY - HUID-N
DC - B03
FS - CPI
IC - A61K9/20 ; A61K31/70
IN - LIU J; ZHANG R
MC - B02-A B04-C02A1 B04-C02B2 B05-B02C B05-C04 B10-C02 B12-M11B B14-N04
B14-N07 B14-N07C
PA - (HUID-N) HUIDA PHARM CO LTD DATONG CITY
PN - CN1242193 A 20000126 DW200039 A61K31/70 001pp
PR - CN19990109860 19990721
XA - C2000-134955
XIC - A61K-009/20 ; A61K-031/70
AB - CN1242193 The present invention discloses azithromycin vaginal effervescent tablet for treating gynecological disease. For 1000 tablets, it contains azithromycin (250.0 g), tartaric acid (200.0 g), sodium bicarbonate (150.0 g), starch (400.0 g), microcrystalline cellulose (200.0 g) and talc powder (12.0 g). The present invention is reasonable in formulation, good in stability and apparent in therapeutic effect. It is especially suitable to treat cervicitis, vaginitis and gonorrhoea.
- (Dwg.0/0)
IW - VAGINAL EFFERVESCENT TABLET CONTAIN
IKW - VAGINAL EFFERVESCENT TABLET CONTAIN
INW - LIU J; ZHANG R
NC - 001
OPD - 1999-07-21
ORD - 2000-01-26
PAW - (HUID-N) HUIDA PHARM CO LTD DATONG CITY
TI - Vaginal effervescent tablets containing azithromycin

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/70

A61K 9/20

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99109860.9

[43]公开日 2000年1月26日

[11]公开号 CN 1242193A

[22]申请日 1999.7.21 [21]申请号 99109860.9

[71]申请人 大同市惠达药业有限责任公司

地址 037006 山西省大同市新开北路1号

[72]发明人 张润成 刘近荣

[74]专利代理机构 北京奥瑞专利事务所

代理人 朱黎光

权利要求书1页 说明书6页 附图页数0页

[54]发明名称 阿奇霉素阴道泡腾片

[57]摘要

本发明公开一种特针对妇科疾病的阿奇霉素阴道泡腾片,该药中有效成份及剂型辅料分别是:以1000片计算主药阿奇霉素(以无水阿奇霉素计算)250.0克,剂型辅料酒石酸200.0克,碳酸氢钠150.0克,淀粉40.0克,微晶纤维素200.0克,滑石粉12.0克;或者主药阿奇霉素500克,辅料按比例减少,按此配方及泡腾片常规制备工艺制成每片含阿奇霉素250mg或500mg的阴道泡腾片。本发明配方合理,制备工艺可行,产品稳定性好,疗效更显著,特别适合用于治疗妇女宫颈炎、阴道炎、淋病及混合感染。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

- 1、 一种阿奇霉素阴道泡腾片，其特征是：该药的有效成份及剂型辅料分别是：配方（一）以 1000 片计算

5	阿奇霉素（以无水阿奇霉素计算）	250.0 克
	酒石酸	200.0 克
	碳酸氢钠	150.0 克
	淀粉	400.0 克
	微晶纤维素	200.0 克
10	滑石粉	12.0 克

或者配方（二）以 1000 片计算

	阿奇霉素（以无水阿奇霉素计算）	500.0 克
	酒石酸	148.0 克
	碳酸氢钠	111.0 克
15	淀粉	296.0 克
	微晶纤维素	148.0 克
	滑石粉	9.0 克

按上述配方（一）或（二）在制备时加入乙醇作为粘合剂，以泡腾片常规制备工艺制成每片含阿奇霉素 250mg 或 500mg 的阴道泡腾片。

- 20 2、根据权利要求 1 所述的阿奇霉素阴道泡腾片，其特征是：所加入的乙醇为 95%的乙醇，加入量是 500ml。

说明书

阿奇霉素阴道泡腾片

5 本发明涉及新大环内酯类抗生素阿奇霉素，尤指阿奇霉素阴道泡腾片，属于化学药品领域。

阿奇霉素（化学名：9-脱氧-9 α -氮杂-甲基-9 α -红霉素 A；英文 Azithromycin）是克罗地亚 SOOR PLIVA 公司研制开发的一个 15 元环大环内酯类抗生素。该药于 1988 年首次上市，由于它具有广谱抗菌活性、酸稳定性、长效和高生物利用度等优点，很快得以在世界范围内推广。

10 据文献报道，阿奇霉素不仅用于急性咽炎、扁桃体炎、急性中耳炎、急性鼻窦炎、急性支气管炎、慢性支气管急性发作、非典型肺炎、细菌性肺炎的治疗；也可用于淋病、非淋病性尿道炎、泌尿生殖道沙眼衣原体感染、淋球菌与衣原体混合感染引起的生殖系统炎症。近年来，急性淋病的发病率日渐增高，成为我国发病率最高的性传播疾病，约 30% 的淋病患者合并泌尿生殖系统的沙眼衣原体感染，而阿奇霉素对淋球菌及沙眼衣原体均有很好的杀灭作用，故在临床上已作为首选药物治疗这类疾病。

20 目前，虽然阿奇霉素原料药及片剂、胶囊剂、混悬剂、水针剂已在我国有生产且应用于临床，但国内外均未见阿奇霉素阴道泡腾片；而一般口服药均需经由肠胃吸收进入血液，再随血液分布于全身，所以到达病灶处的有效成份已大为减少；有文献报道：阿奇霉素胶囊或片剂经口给药时，经胃肠吸收的药物只占投药量的 37%（Foulds G, et al: The Pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. Journal of Antimicrobial Chemootherapy. 1990, 25 (Suppl A.): 73~82）其余部分都被排出体外，造成很大浪费。水针剂虽然可以不经胃肠吸收直接进入血液使血液中的药物浓度较高，但到达病灶处尤其是妇科炎症处的有效药物还是很有限，起不到应有的作用；另外有很多人患有胃肠疾病，而阿奇霉素对肠胃的刺激很大，容易引发多种肠胃不适，另外口服或注射给药也会加重肝肾的负担，故虽

然阿奇霉素本身对治疗妇科炎症或传染性疾病有很好的疗效，但目前受限于现有的剂型却使阿奇霉素很难达到预期的效果，此为现有技术的一项空白。

本发明的目的是利用阿奇霉素这一新型广谱抗生素并特别针对妇科疾病的特点而提供一种阿奇霉素阴道泡腾片，实现局部给药，最大程度的发挥药效，特别适合用于治疗妇科的各种炎症及性传播疾病。

本发明人考虑到由于阿奇霉素含有两个结晶水，压片极易粘冲，故需加入较多辅料，另参照中国药典收载的阴道泡腾片的有关规定，需控制其水溶液中 pH 值为弱酸性，且产气量适当。因此，本发明根据主药的理化性质¹⁰ 对处方的流动性、可压性和发泡进行了条件优选，经过长期的研究和试验，筛选了大量配方，最终选用吸湿性较好的淀粉、微晶纤维素为填充剂，滑石粉为助流、抗粘剂，酒石酸、碳酸氢钠为泡腾剂，进而得到二个能较好的满足制备工艺及成品特性要求的配方，且制备处方合理、制务工艺简单、质量稳定，适合于工业生产，表一列举出几个主要处方。（按 1000¹⁵ 片计算）

表一

处方 原 辅 料 (g) 序号	1	2	3 (本发明)	4 (本发明)	5	6	7
阿奇霉素	250	250	250	500	250	250	250
枸橼酸	200	—	—	—	—	—	—

00-07-01

硼酸	—	200	—	—	—	—	—
酒石酸	—	—	200	148	200	200	200
淀粉	400	400	400	296	—	600	—
乳糖	—	—	—	—	600	—	—
碳酸氢钠	150	150	150	111	150	150	150
微晶纤维素	200	200	200	148	—	—	600
95%乙醇	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
滑石粉	12	12	12	9	12	12	12

000701

发 泡 量 (ml)	>6	<6	>6	>6	>6	>6	>6
其它情况	易吸潮，粘冲	产气较慢、少	不易吸潮，不粘冲	不易吸潮，不粘冲	吸潮，粘冲	可压性差	片面粗糙

由表一中可以看出：使用枸橼酸易吸潮，使用硼酸产气慢，单独使用淀粉，乳糖、微晶纤维素，压出的压剂均有缺陷，将淀粉、微晶纤维素混合使用，可较好地解决吸潮、粘冲及片面光洁度问题，故本发明特选出处方3、4。

5 即本发明的配方是：(一) 以制备 1000 片计算

阿奇霉素（以无水阿奇霉素计算）	250.0 克
酒石酸	200.0 克
碳酸氢钠	150.0 克
淀粉	400.0 克
10 微晶纤维素	200.0 克
滑石粉	12.0 克

1212.0 克

制备时另加入适量（500ml）95%的乙醇作为粘合剂。

上述配方中，阿奇霉素为起药效作用的成份，其余均为剂型基质辅料；

15 本发明还可采用另一配方（二）

阿奇霉素（以无水阿奇霉素计算）	500.0 克
酒石酸	148.0 克
碳酸氢钠	111.0 克
淀粉	296.0 克
20 微晶纤维素	148.0 克
滑石粉	9.0 克

1212.0 克

制备时另加入适量 (500ml) 95% 的乙醇作为粘合剂。

按上述配方及泡腾片的常规制备工艺制成成品, 使每片含阿奇霉素 250mg 或 500mg。

5 使用方法: 每日一次, 每次 1~2 片。

本发明中有效成份阿奇霉素的含量可按照高效液相色谱法 (中国药典 1995 年版二部附录 VD) 测定。

10 由于阿奇霉素阴道泡腾片放置在阴道中能吸水产气崩解, 局部药物浓度高, 可直接发挥药效, 且因阿奇霉素抗菌谱广、抗菌性强, 特适合于治疗妇女宫颈炎、阴道炎、淋病及混合感染, 可作为在临床上治疗这些疾病的首选药物, 这种泡腾片剂型既克服了口服用药引起的肠胃不适 (如腹泻、腹痛、恶心、呕吐、消化不良等), 又方便了患者用药, 提高了药物疗效。

15 本发明急性毒性试验: 阿奇霉素原料给昆明种小鼠灌胃给药, 测得 LD_{50} 为 5564.0mg/kg(5139.7~6023.29mg/kg); 阿奇霉素原料及阿奇霉素阴道泡腾片腹腔注射给药测得 LD_{50} 分别为 1144.87mg/kg(1034.16~1267.43mg.kg) 和 983.2mg/kg(804.2~1116.89mg/kg)。

家兔阴道一次给予阿奇霉素阴道泡腾片 333.3mg/kg, 相当于人用量的 66.7 倍, 未发现明显的毒性反应。

20 阿奇霉素阴道泡腾片以 15mg/kg 给家兔阴道内一次给药及连续给药一周, 未见阴道粘膜有充血、红肿等现象。

以上试验说明, 本发明的阿奇霉素阴道泡腾片剂型用于人体是可行的。下面列举实施例进一步说明。

25 < 实施例一 > 按上述配方 (一), 称取原料药 (过 120 目筛) 及酒石酸、碳酸氢钠、钠、淀粉、微晶纤维素辅料 (过 100 目筛), 混匀后, 加入 500ml 乙醇制软材, 软材过 10 目筛制粒, 于 55~65°C 烘烤至干, 10 目筛整粒, 加入滑石粉, 混匀后测含量, 计算片重, 以 $\phi 15$ mm 冲压成片, 片重约 1.2g。

本实施例中, 原辅料的来源及质量标准是:

000001

阿奇霉素：石家庄第一制药厂，符合卫生部部颁标准

酒石酸：北京化工厂，符合中国药典 1995 年版标准

碳酸氢钠：天津中央制药厂，符合中国药典 1995 年版标准

淀粉：华北制药厂，符合中国药典 1995 年版标准

5 微晶纤维素：山东聊城制药厂，符合中国药典 1995 年版标准

乙醇：北京化学试剂厂，符合中国药典 1995 年版标准

滑石粉：上海药用辅料厂，符合中国药典 1995 年版标准

< 实施例二> 原辅料量按上述配方（二）称取，其余同实施例一。